

腎生検組織のプロテオミクスによる巣状分節性糸球 体硬化症の治療層別化に向けた特徴の解明

山口, 佐歩美

<https://hdl.handle.net/2324/7363671>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : やむを得ない事由により本文ファイル非公開 (4)



(別紙様式 2)

氏 名	山口 佐歩美
論 文 名	腎生検組織のプロテオミクスによる巣状分節性糸球体硬化症の治療層別化に向けた特徴の解明
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 新納 宏昭 副 査 九州大学 教授 江藤 正俊 副 査 九州大学 教授 相島 慎一

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

巣状分節性糸球体硬化症 (Focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) は、巣状および分節性の糸球体硬化像を特徴とする臨床病理学的症候群である。ステロイド治療抵抗性ネフローゼ症候群の主要な原因であり、特定の経路を標的とした新たな治療法(分子標的薬)の開発が求められている。コロンビア分類は病理学的特徴に基づき、FSGSを5つの亜型 (Collapsing亜型, Tip亜型, Cellular亜型, Perihilar亜型, NOS亜型) に分類する。これらの亜型間では腎予後に違いが見られ、異なる分子機構が病態に関与している可能性が示唆されるが、詳細な分子機序は未だに不明である。本研究にて、申請者らはFSGSの病因に関連する可能性のある因子を探索するとともに、コロンビア分類における亜型間の違いを明らかにし、新規の治療標的を探索した。方法は合計73例の腎生検組織をLC-MS/MSで解析した。対象は、FSGS (n=23)、健常対照群として腎移植ドナー (n=14)、疾患対照群として微小変化型ネフローゼ症候群 (n=15) およびIgA腎症 (n=21) とした。得られたプロテオームデータの検証には、ヒト腎臓免疫組織化学染色およびヒト腎疾患の公開データベースであるNephroseqの腎組織マイクロアレイデータを用いた。結果として、プロテオミクスプラットフォームを用いた解析により、合計4,168個のタンパク質が同定された。FSGS群と腎移植ドナー群を比較した結果、FSGS群では175個のタンパク質が有意に増加し、これらのタンパク質をエンリッチメント解析した結果、免疫応答や補体活性化に関連していることが確認された。さらに、疾患対照群との比較により、補体代替経路を活性化する補体因子D (Complement factor D, CFD) が特異的な因子として同定された。免疫組織化学染色およびNephroseqマイクロアレイ解析により、CFDの糸球体での産生増加が明らかになった。また、コロンビア分類間のプロテオームデータの比較により、亜型間のタンパク質レベルでのプロファイルの違いも明らかとなった。Cellular亜型およびTip亜型では補体系に関連する経路が多く検出された一方、腎予後の最も悪いCollapsing亜型ではリボソーム、熱産生、フェロトーシスに関連する経路がエンリッチされていることが示された。結論として、糸球体におけるCFDの増加は、補体活性化がFSGSの病態に関与する可能性を示唆された。コロンビア分類の亜型間で見られた分子経路の相違は、FSGSの治療において、精密医療の観点から患者を層別化する手がかりとなり得る。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。